

厚生労働省特定疾患

ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班

The Research Committee on Spontaneous Occlusion
of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)
of
Ministry of Health, Labor and Welfare

平成12年度総括・分担研究報告書

Annual Report 2000

平成13年（2001年）3月

主任研究者 吉本高志

東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

Chairman : Takashi YOSHIMOTO
Department of Neurosurgery, School of Medicine,
Tohoku University, Sendai, Japan

目 次

主任研究者総括研究報告	1
主任研究者 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野 吉本高志	
分担研究報告	
1. 2000年度ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計	7
慶應義塾大学医学部神経内科 福内靖男、野川 茂、山口啓二、傳法倫久	
2. 熊本県下におけるモヤモヤ病患者の長期追跡調査	11
熊本大学医学部脳神経外科 森岡基浩、濱田潤一郎、甲斐 豊、生塩之敬	
3. 岡山県におけるウィリス動脈輪閉塞症の疫学調査	15
岡山大学医学部脳神経外科 大本堯史、勝間田篤、中嶋裕之、西田あゆみ、日下 昇、杉生憲志	
4. 宮城県におけるモヤモヤ病患者の追跡調査報告	23
東北大学大学院医学系研究科神経外科学 吉本高志、吉田康子、白根礼造	
5. 熊本・宮城・岡山の3県における1998-1999年新規発症症例に関する調査報告-臨床像について-	31
岡山大学医学部脳神経外科 大本堯史、西田あゆみ、勝間田篤、中嶋裕之、日下 昇、杉生憲志	
6. 血行再建術による血行動態の経時的变化-MRAを用いた前向き調査による検討-	35
北海道大学大学院医学研究科 脳科学専攻 神経病態学講座 脳神経外科学 中山若樹、宝金清博、黒田 敏	
7. MRA導入が入院期間・医療費に及ぼした影響に関する研究	45
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野 ¹⁾ 、神経外科学分野 ²⁾ 辻 一郎 ¹⁾ 、吉田康子 ²⁾ 、白根礼造 ³⁾	
8. MR angiographyによるモヤモヤ病外頸動脈バイパス術後の評価	49
九州大学大学院医学研究院 脳神経外科 福井仁士、田中厚生、三原 太、松島俊夫	
9. 脳SPECTによる病期分類の試み	51
九州大学大学院医学研究院脳神経外科 ¹⁾ 、放射線部 ²⁾ 福井仁士 ¹⁾ 、桑原康雄 ²⁾ 、松島俊夫 ¹⁾	
10. 成人出血性もやもや病における血行再建術	55
大阪脳神経外科病院 唐澤 淳、細井和貴、森迫敏貴	

11. 成人出血発症例の治療方針に関する研究	59
京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座脳神経外科 宮本 享	
12. ウィリス動脈輪閉塞症の病因遺伝子に関する研究	61
筑波大学 基礎医学系 遺伝医学部門 有波忠雄	
13. 家族性モヤモヤ病に於けるclinical anticipationの検討－RED methodに適する家系の選択－	63
東北大学脳神経外科 ¹⁾ 、神経内科 ²⁾ 、九州大学脳神経外科 ³⁾ 池田秀敏 ¹⁾ 、吉本高志 ¹⁾ 、近藤健男 ¹⁾ 、青木正志 ²⁾ 、池崎清信 ³⁾	
14. 22q11.2欠失症候群における脳血管異常の検討	69
東京女子医科大学小児科 ¹⁾ 、同循環器小児科 ²⁾ 、同神経放射線科 ³⁾ 大澤真木子 ¹⁾ 、砂原真理子 ¹⁾ 、松岡瑠美子 ²⁾ 、小野由子 ³⁾	
最新の診断、治療の手引き	73
調査カード記載事項および調査カード	87
重症度基準	95
Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial プロトコール	96
平成12年度活動状況	130
研究成果の刊行に関する一覧表	133
構成員名簿	138

総括研究報告

主任研究者 吉本高志

平成 12 年度における研究目標

平成 12 年度は、11 年度の重点目標 4 点を継続・推進した。

1. 疫学調査：発症状況・治療効果・治療予後の判定資料として、疾患の重症度、罹患率、予後について指定モデル県（熊本県、岡山県、宮城県）において全症例を遺漏無く把握し、綿密な追跡予後調査を行う。結果を全国平均と比較検討し、その分析結果を基にこれまでの全国疫学的調査様式の見直しを行う。また、平成 10 年度に研究班で作成した「ウィルス動脈輪閉塞症 重症度基準」の有用性を検討する
2. 診断基準の見直し：1994 年以降、脳血管撮影に加えて診断基準に MRI・MRA を取り入れた。そのことがもたらした脳血管撮影の実施頻度変化、検査費・入院期間短縮などによる患者負担軽減度、医療費削減率の現状について調査する。MRI・MRA のさらなる有効利用手段として、外科治療後の患者負担軽減、医療費削減を視野に入れた、MRI・MRA による治療効果判定能を検討する。
従来の脳血管撮影による形態学的な病期分類と異なる、脳循環動態に基づいた臨床的重症度に相関する新たな病期分類の検討・作成を継続する。
3. 脳出血発症患者の治療方法の研究：脳出血発症の本症患者の詳細な予後調査は行われておらず、未だに治療方針が確立されていない。出血発症型は本疾患で最も重篤であり、その病態解明、治療方針の確立を目的とする。虚血型に対し有効である血行再建術の、出血型患者に対する再出血予防効果について、全国規模での前方視的研究計画を作成し、開始する。
4. 遺伝子解析による病因解明研究：本疾患の病因解明では、遺伝子研究において、1998 年度に家族例での特定遺伝子上で連鎖が確認された。この positional cloning にむけてさらに locus を絞り込んだ研究を継続発展させる。

研究概要及び成果

1) 疫学調査

全国調査として、福内靖男らは 1999 年 10 月 1 日から 2000 年 9 月 30 日までの新規症例の登録および前年度までの登録症例についての追跡調査を行った。本年度は新規登録患者 66 例（確診例 53 例、疑診例 13 例）を加え、本症登録患者総数は合計 1,227 例となった。このうち確診例は 1,127 例（男性 398 例、女性 729 例）、疑診例が 100 例であった。1994 年全国調査での全国推定患者数は約 4,000 人、1996 年の特定疾患医療費受給者総数が約 6,000 人であることより、当研究班における患者登録総数は全国の 4～6 分の 1 程度に相当すると考えられる。

当研究班の登録患者数が前述の如く全国の約 4～6 分の 1 に相当し、国内全患者数を把握してはいないことより、生塩之敬、大本堯史、吉本高志らは熊本県・岡山県・宮城県の 3 県をモデル県として、地域内の全患者を掌握した綿密な現状調査・長期予後調査を本年度も行った。脳血管撮影にて確定診断がなされた患者を対象に、平成 10 年度、11 年度に新規発症した患者の精密現状調査および発症後 10 年以上経過し、長期追跡し得た症例を対象とした長期予後病態調査の 2 点について、各県内の小児科、内科、神経内科、脳神経外科入院施設全てを対象に精力的に調査した。

現状調査結果では各県とも発生率は 0.53、0.5、0.6 人/10 万人と 1995 年の全国調査時の発生率 0.35 人/10 万人よりも高く、年間受療者数 3,900 人よりも実際の患者数が多いことが示唆された¹⁾。発症時平均年齢（26.5 歳）、二相性の年齢分布、男女比（1：1.7）、発症形式の割合（TIA＞脳梗塞＞脳出血＞その他）、発症時脳血管撮影病期分類が第三期に多いことはこれまでの調査報告と大差はなかったことを明らかにした。以上の現状調査からは病態に関する情報は、本研究班の患者登録調査およびこれまで報告されてきた全国調査報告とほぼ同様であるが、患者発生率に関しては今回の精密調査の方が高く、全国規模での正確な発生率は捉えられていないことが示された。次年度も本研究班での精密調査を継続し、実態調査をさらにすすめる必要がある。

モヤモヤ病の長期的な予後については不明な点が多く、

治療後および自然経過の長期予後報告は少ない。生塩、大本、吉本らは熊本県・岡山県・宮城県 の 3 県において発症後 10 年以上経過した患者を対象とした長期予後調査を精力的に行った。熊本県 54 例、岡山県 88 例、宮城県 145 例で、男性 103 例、女性 154 例、男女比 1 : 1.5 だった。3 県の調査結果を総合すると再発作は 257 例中 41 例、16% に認められ、再発作の病型は脳出血 70.7%、脳梗塞 29.3% と脳出血が多かった。虚血型発症 216 例では 27 例、12.5% に再発作が生じ、脳梗塞 12 例、出血 15 例だった。出血型 67 例では 14 例 20.9% に再発作が認められ、全例脳出血だった。再発作、出血時の死亡率は初回出血時の 5 例 7% に比べて 11 例 37.9% と高くなっていった。これらの調査結果より、再発作の頻度は高くなく、多くの症例が発症時の ADL を保っていたものの、出血型は虚血型の倍の頻度で再発作を生じ、再発作時の症状は脳出血が多く、再発時死亡率は高くなり、再発時脳出血が患者の ADL を最も不良にしていることが明らかとなった。また、再発作の起こる時期はほとんどが中年以降で、小児期虚血型発症患者の 2 例が成人期になり脳出血を生じていたことより、加齢が本症の脳出血に係わっている可能性が示唆された。

辻 一郎は診断方法の進歩による MRA の導入以降の脳血管撮影頻度、入院期間、医療費に及ぼした影響について検討した。東北大学における MRA 導入以前の 1989 ~ 1994 年までに発症した 16 例と、1995 ~ 1997 年までに発症した 14 例とで検討した結果、臨床的特徴に差はなかったが、入院回数は有意に少なく、入院日数は少ない傾向にあり、入院医療費が約 6% (20 万円) 少なかったことを報告し、MRA の貢献度を示した。

2) 診断基準の見直し

1994 年以降診断基準に MRI・MRA が取り入れられてから、撮像機器や撮像法の進歩により、モヤモヤ血管の描出能力が高まってきている²⁾。術後の病態評価の目的でも脳血管撮影はたびたび施行されているが、脳血管撮影の侵襲度を考えると、その頻度を出来る限り少なくしたい。MRA の有効利用は患者の侵襲を減らすと共に検査回数の減少から結果的に医療費給付削減に結びつく。また術前術後の病態評価手段としての脳血管撮影に替わりうる非侵襲的な検査方法について今年度も継続して研究した。宝金清博らは、magnetic resonance angiography (MRA) による術後治療効果

の判定能について、昨年度は患者の MRA 検査結果を調査し、術後の血行動態変化の傾向を捉えた。今年度はその結果に基づき、術後 follow up のプロトコルを策定し、同一の機種・撮像法による前向き調査を小児 6 例、成人 3 例の合計 12 例に対して行った。結果、血行再建術後の半年以内に血行動態変化が集約することが予想され、直接吻合術後では術後 2 週間目より変化を捉えることが出来、理想的な術後変化は、術後 2 週目にはモヤモヤ血管が消退し、ついで STA の発達認められ、3 ヶ月目までには深側頭動脈や中硬膜動脈の発達が認められる状態であることを示した。

福井仁士は MRA によるモヤモヤ病外頸動脈バイパス術後の評価を 19 例 27 半球に対して施行し、バイパス術後の側副路描出が可能であることを示し、注意点として、側副路の血流が他の血管に比べて遅い場合、撮像時の血流信号の抑制方法 (Intra-FOV presaturation pulse のかけ方) により、false negative となる場合があることを報告した。

また、昨年度に引き続き、脳血管撮影による鈴木 の 6 期相分類³⁾ による病期分類にかわり、より臨床所見に即し、外科治療の適応を考慮する上でも必要となる脳循環代謝を分類基準とした分類方法について検討した。昨年度の分類案では、脳全体の脳血管反応性をもとに分類したが、今年度はより治療と直結した分類にすべく、脳局所の所見を取り入れた。さらに分類の妥当性評価として PET による病期分類と比較し、臨床症状との関係も検討した。患者 25 例での検査結果、より臨床症状に適応した新しい分類が策定し得た。脳血管分類の 3 期には様々な循環動態が含まれており、これをより臨床に即した形での病期分類として示した。

(3) 脳出血発症患者の治療方法の研究

昨年度は本邦で報告された全ての論文をもとにメタ・アナリシスを行い、再出血率を血行再建術施行群：非施行群で比較検討し、血行再建術により再出血のリスクが低下することが示唆されると報告した⁴⁾。また、統計調査上の問題点として、術前の臨床像の差異、患者追跡期間の差異を指摘した。これらを補うために、都道府県単位での出血発症症例全例の追跡調査の必要性、これまでの約 20 年間で本研究班に蓄積されている患者登録情報の分析の有用性と検討方法に関する方向性を提言した。これより、後方調査および前向き調査研究をすすめた。

平成 12 年 4 月には日本脳卒中の外科学会、厚生省特定

疾患対策事業「特定疾患に関する評価班」との共催シンポジウムを「第29回 日本脳卒中の外科学会」において開催し、出血発症患者の北海道、宮城県における詳細な病態、治療経過、長期予後研究報告、韓国と日本の出血発症患者の疫学像、そして新たに計画した全国規模の前向き無作為振り分け試験：研究計画 Japan Adult Moyamoya Trial について発表した。

福内靖男らは過去本研究班の患者登録より出血発症型ウィリス動脈輪閉塞症の転記を調査カードに基づいて後方視的に調査検討した。出血発症型 217 例中、1 年以上、2 回以上の追跡調査が可能であった症例 129 例についての検討結果、血行再建術施行群では非施行群に比べて有意に死亡率、脳出血による死亡率および ADL 高度悪化率が低いことを示した ($p < 0.05$)。手術術式を直接血行再建術と間接血行再建術とに分けて検討すると、直接術式で有意に死亡率、脳出血による死亡率および ADL 高度悪化率が低くなっていることを示した ($p = 0.10$)。

唐澤 淳は成人出血発症患者 70 例を対象に、頭蓋外内バイパス術の効果について検討した。出血部位の検討では、前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈穿通枝末梢およびそれらと medullary artery の吻合部で、血行再建術により中大脳動脈灌流領域の 1/3 以上の血行が改善されると、再出血時の程度が小さくなり、非手術群では出血量が大きく症状が重徳であると報告した。

宮本 享は出血発症の機序が、閉塞性病変に代償的に発達した脳底部異常血管網（もやもや血管）への血行力学的負荷による、もやもや血管の破綻と考えられることより、頭蓋外内バイパス手術によりもやもや血管に対する血行力学的な負荷が軽減され、再出血予防効果が得られるとする考えより、直接血行再建術の再出血予防効果を明らかにすべく、昨年度から検討していた前方視的研究計画を完成し、平成 13 年 1 月 1 日より全国規模の前向き無作為振り分け試験を開始した。研究計画名は「出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究」Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial とした。研究計画のプロトコル詳細は本研究報告書巻末を参照されたい。研究参加施設は 11 施設で開始され、11 施設の本疾患治療状況の調査より、10 年で目標症例数達成可能と予想され、10 年の研究計画となっている。参加施設は順次増やしていく計画で、対象施設の検討を行っている。平成 12 年度年度末の時点で、登録症例数は 3 例で、手術群に 1 例、非手術群に 2 例が振り分けられた。

また、研究内容を厚生省難病情報センターホームページ医学講座に載せ、第 30 回日本脳卒中の外科学会、もやもや病の患者と家族の会で発表した。

(4) 遺伝子解析による病因解明研究

有波忠雄はこれまでの当研究班の病因遺伝子解明研究の実績により、3 番、6 番、17 番に連鎖領域が発見され^{5,7)}、モヤモヤ遺伝子がある可能性が高いことが明らかにされた可能性に基づいて、これらの連鎖領域にある全遺伝子について、変異検索を行った。3 番染色体の連鎖領域は端腕末端部から 10 メガ塩基対の 3p26 にあると推定され、この領域の変異検索結果から、CHL1 遺伝子のミスセンス変異が検出され、モヤモヤ病との関連が示唆されると報告した。

池田秀敏、池崎清信らは家族性モヤモヤ病の遺伝子座確定研究において、モヤモヤ家系では clinical anticipation（表現促進現象、世代を経る毎に臨床型が重症化する現象）が見られることに着目し、clinical anticipation の原因として明らかになっているトリプレットリピートの伸長の有無について、7 家系の DNA について検討した。その結果、4 家系の DNA が false positive を示さずに Repeat expansion detection (RED) 法に使用できることが判明し、RED 法により、モヤモヤ病の clinical anticipation の原因がトリプレットリピート疾患であるか否かの研究が可能であることを報告した。

大澤真木子は原因遺伝子座が明らかである症候群での脳血管病変に着目し、昨年度の Williams 症候群に引き続き、本年度は心奇形をもつ先天奇形症候群の 22q11.2 欠失症候群(22q11.2del)の脳血管病変について検討した。10 例中 3 例に脳血管異常を認め、1 例は内頸動脈起始部の閉塞、2 例はウィリス動脈輪構成血管の部分閉塞を認めた。モヤモヤ血管はいずれも認められなかった。異常より、22q11.2del は特発性ウィリス動脈輪閉塞症と類似の病態を生じる可能性があるとして報告した。

(5) 研究方法における倫理面への配慮

全国調査における新規患者登録、follow-up の調査における患者へのインフォームドコンセントに関しては、登録調査の目的、方法、患者個人情報の秘密を厳守する旨を明記した調査方法説明用紙及び同意していただいたことを示す承諾書を取得することとした。

出血発症患者に対する Japan Adult Moyamoya trial 施行に関しては、各参加施設の倫理委員会において承諾されることを前提とし、全 11 施設がされている。対象患者へのインフォームドコンセント、同意の取得は必須事項とし、その方法・形式に関しては各施設に一任しているが、研究の必要性、同意の意志の自由、個人情報の秘密厳守、研究成果の公開性、を明記してあり、取得した同意書は患者、実施施設両者が保管することとした。

遺伝子バンクの血液採取にあたっては、遺伝子研究の必要性、同意の意志の自由、個人情報の秘密厳守、研究成果の公開性、を明記した説明書を使用しており、その上で同意書をとっている。今後、バンクを拡大して行くにあたり、各施設への説明書配布・同意書取得の徹底が必要と考えている。

残された課題と目標

疫学研究においては、画像診断法の進歩や病態評価法の変革に伴い、全国調査様式の見直しを昨年度より検討しており、患者登録のコンピュータ化とも相まって、13 年度にはマークシート方式の改訂版を作成する計画である。モデル地域指定県内における全患者の追跡調査と、本研究班で継続して行われてきた全国患者登録の分析から、全国登録の状況と実際の患者の発生状況の差異が明らかとなり、精密調査により患者発生率の実像に近づけるものと考えられ、13 年度も引き続き研究する方針である。また、長期予後調査結果は本疾患の病態・治療効果を明確にしうる貴重な研究成果であり、13 年度は治療方法による病態の差異について細かな検討を加える予定でいる。今年度行った画像診断の進歩の患者負担・医療費削減への貢献度の研究は、さらに検討を重ね、患者側から見た医療の進歩を明らかにしていく方針である。

診断に関しては、MRI・MRA の病態評価能における信頼性が確認されたことから、具体的な撮像方法、撮像時期、評価能力に関して、患者の早期発見、負担軽減に寄与するため、医療関係者、患者に対して公表する必要がある。また治療に直結する病態評価の手段として、脳血流検査 (SPECT) を用いた脳循環動態による病期分類の検討を進め、実用化することをさらなる目標としている。

本疾患の予後悪化因子である出血に対し、出血予防効果が期待されている頭蓋外内血行再建術については、全

国規模での Japan Adult Moyamoya trial の開始が実現した。目標患者数に目標年度内に達成するためには、研究を公表し、医療給付側、患者両面への理解と協力を得る必要がある。学会、医学雑誌における公表、患者への広報活動を計画している。

遺伝子解析による病因解明研究に関しては、連鎖領域が発見された 3, 6, 17 番染色体での変異検索を継続研究する。また原因遺伝子同定研究の躍進に向けて、本症の家族性発症の原因がトリプレットリピートの伸長によるものであるか否かの研究をすすめていく方針である。

文献

- 1) 若井建志、玉腰暁子、大野良之、川村 孝、池崎清信、福井仁志. ウィリス動脈輪閉塞症の記述疫学像：全国疫学調査. 厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成 7 年度研究報告書, pp33-38, 1996.
- 2) ウィリス動脈輪閉塞症診断, 治療の手引き (1993). ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成 5 年度研究報告書.123, 1994
- 3) Suzuki J, Takaku A: Cerebro-vascular "Moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 1969; 202:288-299
- 4) 辻 一郎. 出血発症モヤモヤ病に対する血行再建術の再出血予防効果に関する研究. 厚生省特定疾患「ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究」平成 11 年度研究報告書, pp40-42, 2000.
- 5) Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M and Arinami T: Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. Am J Hum Genet 64, 533-537, 1999.
- 6) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T and Fukui M: Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. J Child Neurol 15, 179-182, 2000.
- 7) Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T and Fukui M: Linkage of Familial Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis) to Chromosome 17q25. Stroke 31, 930-935, 2000.

ABSTRACT

2000 Annual Report by the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) —Summary of the Report by the Chairman—

Takashi Yoshimoto

Department of Neurosurgery, Tohoku University, School of Medicine

The main objective purpose of our research group in 2000 were as follows:

- 1) To clarify the pathophysiology and the result of treatment of moyamoya disease, we surveyed the epidemiology of moyamoya disease in 28 hospitals. Furthermore, we investigated the clinical data of this disease in three prefectures (Kumamoto pref., Okayama pref. And Miyagi pref.) for details of long-term follow-up over 10 years and newly diagnosed patients during 1998-1999.
- 2) For decreasing the physiological burden on patients and the payment of government medical expenses, we investigated whether magnetic resonance angiography (MRA) can reveals the postoperative changes of vascularization instead of cerebral angiography. We also studied on the impact of MRA upon the length of inpatient care and cost for moyamoya disease.
- 3) We tried to make a new staging of moyamoya disease by perfusion SPECT, which is closer to the degree of clinical severity than angiographic staging.
- 4) We studied on the management of moyamoya disease with hemorrhagic onset. The preventive effect of bypass surgery against recurrent bleedings should be statistically evaluated to establish the treatment guidelines for hemorrhagic type moyamoya disease.
- 5) Previous studies identified linkage of moyamoya disease to chromosome 3p, 6p, and 17q. To identify moyamoya disease genes, we continued searching for mutations in genes of families with familial moyamoya disease.

Results of each research in this year were as follows:

- 1) From October 1, 1999 to September 30, 2000, sixty-six cases added and the total number of registered cases with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) reached 1,227. 1,127 (398 males and 729 females, male and female ratio is 1: 1.83) are definite cases and the disease types at onset were 484 transient ischemic attacks (TIAs) (42.9%), 78 frequent TIAs (6.9%), 164 cerebral infarction (14.6%), 217 hemorrhagic type (19.3%), 79 convulsions (7.0%), 14 asymptomatic (1.2%), 53 others (4.7%) and 38 unknowns (3.4%).

As the result of detailed survey in three prefectures, the incidence of moyamoya disease is 0.54 per one hundred thousand, which is higher than 0.35 of annual report of the Japanese research committee in 1995. It suggests the existence of larger number of moyamoya patients in Japan, which reported near 4,000 patients in 1995.

The survey of long-term follow-up of 257 patients over 10 years revealed that the prognosis of this disease is not so bad except occurrence of second cerebral apoplexy. Especially, re-bleeding or second attack with bleeding make patients condition worsened. The cases who died at initial onset were all hemorrhagic type and the mortality was 7.0%, which was elevated to 37.9% at rebleeding. The rate of re-attack was 12.5% in ischemic type patients (12 cerebral infarctions and 15 cerebral hemorrhages) and 20.9% in hemorrhagic type patients (14 cerebral hemorrhages). Almost re-bleeding attacks occurred in the middle age.

- 2) We found the following tendencies in MRA findings. At first, moyamoya vessels disappear early after surgery. Next, branches of external carotid artery, that is, superficial temporal artery and deep temporal artery and middle meningeal artery, thicken in several months to 1 year after surgery. Two weeks (in case of direct bypass surgery), 3 months, 6 months, 1 year after surgery, and once a year after that, may be a well-timed schedule as follow-up MRA examination.

The result of review of medical charts and claims history files for 30 moyamoya cases in Tohoku university between 1989 and 1997. Sixteen cases before MRA era and 14 cases after MRA introduced for diagnosis of moyamoya disease. The number of hospitalization and the accumulated days at hospital was significantly smaller in the latter group. The accumulated medical cost was smaller in the latter group by 6 %.

- 3) We improved a new staging of moyamoya disease by perfusion SPECT made in 1999. By investigating local cerebral hemodynamic changes, the staging closed to the degree of clinical severity.
- 4) The prospective study (Japan Adult Moyamoya <JAM> Trial) has been initiated since January in 2001. Eleven Japanese centers have combined to evaluate the benefit of direct anastomosis bypass surgery in randomized patients who have experienced hemorrhagic episodes related to moyamoya disease.
- 5) To identify moyamoya disease genes in chromosome 3p26 region, we searched for mutation in 5 genes in prospect for familial moyamoya cases. A missense polymorphism of the CHL 1 gene was statistically significantly associated with moyamoya disease. However, this preliminary finding should be reevaluated in combined with effects of the other gene polymorphisms, because this association explains the linkage to chromosome 3p partially at best.

2000年度ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計

福内靖男、野川 茂、山口啓二、傳法倫久

A. はじめに

班員・研究協力者およびその関連施設を対象としたウイリス動脈輪閉塞症全国調査は、昨年に引き続き本年度も当施設が担当した。本症の若年者における虚血性脳卒中発症例の治療方針についてはほぼコンセンサスが得られているが、成人に多い出血発症例に対して手術を行うべきかどうかについては結論が出ていない^{1,2)}。しかし、最近では直接血行再建術が脳卒中に有効であるという報告が多く^{1,3)}、本研究班でも“出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究”Japan Adult Moyomoya(JAM)Trialが進行中である。そこで、本年度は全国調査の集計結果に加え、これまでに登録された出血発症型ウイリス動脈輪閉塞症の転帰を調査カードに基づいて retrospective に検討した。

B. 集計

本年度は1999年10月1日から2000年9月30日までの新規症例の登録と前年度までの登録症例についての追跡調査を行った。その結果、本年度は新たに66例(確診例53例、疑診例13例)の新規登録があった。昨年度までの登録⁴⁾とあわせ本症登録総数は1227例、確診例は1127例、疑診例は100例となった。確診例1127例の性別、初回発作病型、発症年齢を以下に示す。

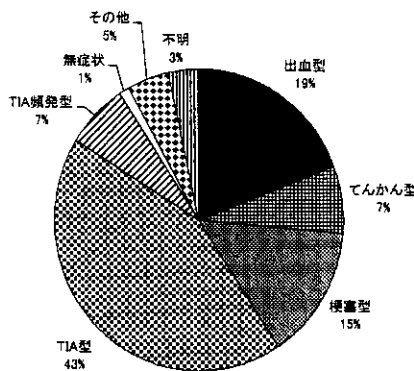


Fig. 1 初回発作病型

慶應義塾大学医学部神経内科

Key Words: ウイリス動脈輪閉塞症、もやもや病、出血発症、追跡調査、予後

(1) 性別: 男性 398 例、女性 729 例(男女比は 1:1.83)

(2) 発症年齢: 18.5±17.9 歳(0~78 歳)

(3) 初回発作病型(Fig.1): 出血型 217 例(19.3%)、てんかん型 79 例(7.0%)、梗塞型 164 例(14.6%)、TIA 型 484 例(42.9%)、TIA 型頻発型 78 例(6.9%)、無症状型 14 例(1.2%)、その他 53 例(4.7%)、不明 38 例(3.4%)であった。

C. 出血発症型の検討

初回発作が出血型であった本症確診例 217 例について以下の検討を行った。

(1) 出血発症型の集計結果

i) 性別: 男女比は 59:157(1:2.68)であり、非出血型の 321:552(1:1.72)と比較して女性の比率が高かった($p<0.01$)。

ii) 発症年齢(Fig.2): 39.1±15.2 歳(4~78 歳)で40歳代にピークを有した。20 歳以降に発症した成人発症の比率は 89.7%であった。一方、非出血型(出血型と不明を除いたもの)は 872 例で、初発年齢は 13.5±14.7 歳(0~78 歳)であり、10 歳未満と 30 歳代とに二峰性のピークを有し、成人発症は 22.6%であった。

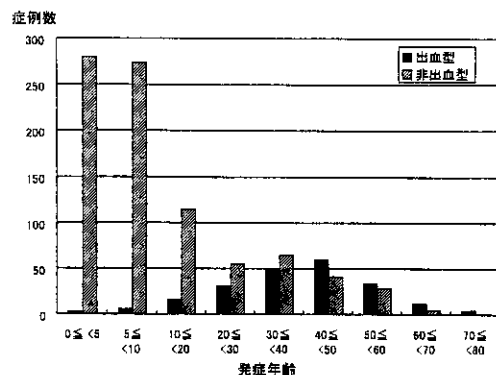


Fig. 2 初発年齢

iii) 発症初年度の死亡: 発症後、追跡調査が可能であった 195 例のうち、発症 1 年以内に死亡したのは 12 例(6.2%)であった。死亡年齢は 16~75 歳で平均 48.9±12.4 歳(中央値 51 歳)であった。死因が明らかであった 9 例のうち、脳出血による死亡は 7 例(77.8%)であった。このうち血行再建術後に死亡したものは 2 例であった。

iv) 外科的治療: 血行再建術は99例(45.6%)で施行された。初回術式の内訳は、直接血行再建術 39 例、間接血行再建術 39 例、直接および間接血行再建術 21 例であった。血行再建術以外の外科的治療は、脳室ドレナージ 55 例、シャント術 28 例、血腫除去術 30 例、動脈瘤クリッピング 6 例の計 94 例(43.5%)で施行された。これらの外科的治療は、血行再建術が施行された 99 例では、発症初年度に 30 例(30.3%)で施行され、血行再建術を施行されていない 118 例では、発症初年度に 35 例(29.7%)で施行されていた。

(2) ADL 追跡調査

出血発症型 217 例のうち 1 年以上の追跡期間があり(従って、発症初年度死亡例を含む追跡調査 1 年未満の症例は除く)、かつ経過中に ADL(activity of daily living)の評価が 2 回以上可能であった 129 例を対象とし、以下の各群について、初回 ADL と比較して最終 ADL が 1 レベル以上悪化したもの(ADL 悪化)、2 レベル以上悪化したもの(ADL 高度悪化)、死亡、および出血による死亡の割合を比較検討した。なお、血行再建術施行例の初回 ADL は、術後に行われた初回の ADL とした。各群の患者背景を Table 1 に示す。

i) 非血行再建群(64 例): 2000 年度までの調査で血行再建術の既往がなかった 64 例で、発症年齢は 35.5±12.9 歳(4~61 歳、中央値 38.2 歳)、初回 ADL は 2.4±1.2(中央値 2)、ADL 追跡開始年齢は 38.6±13.0 歳(8~61 歳、中央値 43.5 歳)、ADL 追跡期間は 5.3±4.3 年(中央値 4.0 年)であった。

ii) 血行再建群(65 例): 2000 年度までの調査で血行再建術の既往のある 65 例で、発症年齢は 36.9±13.5 歳(5~60 歳、中央値 38.3 歳)、手術時年齢は 39.9±12.6 歳(7~61 歳、

中央値 41.2 歳)、初回 ADL は 2.3±1.3(中央値 2)、ADL 追跡開始年齢は 41.2±12.1 歳(14~63 歳、中央値 43.0 歳)、ADL 追跡期間は 6.4±4.0 年(中央値 5.0 年)であった。

iii) 直接術群(27 例): 初回血行再建術が直接術のみであったものは 27 例で、発症年齢は 38.4±14.1 歳(8~60 歳、中央値 37.6 歳)、手術時年齢は 40.1±13.4 歳(13~61 歳、中央値 40.5 歳)、ADL 追跡開始年齢は 41.0±13.1 歳(11~61 歳、中央値 43.0 歳)、術後期間は 5.0±3.7 年(中央値 4.0 年)、初回 ADL は 2.2±1.3(中央値 2)であった。

iv) 間接術群(27 例): 初回血行再建術が間接術のみであったものは 27 例で、発症年齢は 35.2±13.1 歳(5~58 歳、中央値 39.0 歳)、手術時年齢は 39.0±13.0 歳(7~58 歳、中央値 41.2 歳)、ADL 追跡開始年齢は 40.6±12.6 歳(14~63 歳、中央値 44.0 歳)、術後期間は 6.9±3.7 年(中央値 6.0 年)、初回 ADL は 2.4±1.3(中央値 2)であった。発症年齢、ADL 追跡開始年齢、追跡期間、初回 ADL は群間で有意差を認めなかった。

(結果)

血行再建群では、非血行再建群と比較して有意に死亡率、脳出血による死亡の比率および ADL 高度悪化の比率も有意に低かった(P<0.05)。また直接術群では、非血行再建群と比較して死亡率および ADL 高度悪化の比率が有意に低く(P<0.05)、脳出血による死亡の比率も低い傾向が認められた(P=0.10)。

Table.1 各群の患者背景

術式	発症年齢	ADL 追跡開始年齢	追跡期間	初回 ADL
非血行再建群 (n=64)	35.5±12.9 歳	38.6±13.0 歳	5.3±4.3 年	2.4±1.2
血行再建群 (n=65)	36.9±13.5 歳	41.2±12.1 歳	6.4±4.0 年	2.3±1.3
直接術群 (n=27)	38.4±14.1 歳	41.0±13.1 歳	5.0±3.7 年	2.2±1.3
間接術群 (n=27)	35.2±13.1 歳	40.6±12.6 歳	6.9±3.7 年	2.4±1.3

Table.2 各術式の追跡調査による転帰の比較

術式	ADL 悪化	ADL 高度悪化	死亡	脳出血による死亡
非血行再建群	22 / 64 (34.4 %)	14 / 64 (21.9 %)	11 / 64 (17.2 %)	6 / 64 (9.4 %)
血行再建群	18 / 65 (27.7 %)	5 / 65 (7.7 %)*	1 / 65 (1.5 %)**	1 / 65 (1.5 %)*
直接術群	6 / 27 (22.2 %)	1 / 27 (3.7 %)*	0 / 27 (0 %)*	0 / 27 (0 %)
間接術群	9 / 27 (33.3 %)	3 / 27 (11.1 %)	1 / 27 (3.7 %)	1 / 27 (3.7 %)

非血行再建群との比較: *P<0.05, **P<0.01

D. まとめ

1. 本年度は新たに66例(確診例53例、疑診例13例)の新規登録があり、本症登録総数は1227例、そのうち確診例は1127例、疑診例は100例となった。
2. 確診例1127例のうち初回発作病型が出血型であった217例(19.3%)について検討した。男女比は1:2.68で、非出血型(1:1.72)よりも女性の比率が高かった($p < 0.01$)。発症年齢は 39.1 ± 15.2 歳(4~78歳)で40歳代にピークを有し、20歳以降に発症した成人発症の比率は89.7%であった。
3. 出血型におけるADL追跡調査の結果、血行再建群は、非血行再建施行群と比較して、ADL高度悪化の比率、死亡率、脳出血による死亡の比率が有意に低いことが示された。また直接術群では、非血行再建群と比較して死亡率およびADL高度悪化の比率が有意に低く($P < 0.05$)、脳出血による死亡の比率も低い傾向が認められた($P = 0.10$)。

ご協力いただいた下記28施設の皆様に深謝いたします。

北海道大学脳神経外科、岩手労災病院脳神経外科、東北大学脳神経外科、広南病院脳神経外科、福島医科大学脳神経外科、取手協同病院脳神経外科、千葉大学脳神経外科、君津中央病院脳神経外科、千葉労災病院脳神経外科、東京医科歯科病院脳神経外科、東京女子医科大学小児科、聖マリアンナ医科大学脳神経外科、北里大学脳神経外科、燕労災病院脳神経外科、静岡市立静岡病院脳神経外科、岐阜大学脳神経外科、県立岐阜病院脳神経外科、高山赤十字病院脳神経外科、犬山中央病院脳神経外科、京都大学脳神経外科、大阪大学脳神経外科、大阪労災病院脳神経外科、大阪脳神経病院脳神経外科、和歌山労災病院脳神経外科、岡山大学脳神経外科、山口労災病院脳神経外科、九州大学脳神経外科、熊本大学脳神経外科

E. 文献

- 1) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke* 27: 1342, 1996.
- 2) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272, 1999.
- 3) Kawaguchi S, Okuno S, Sasaki T: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg*

93: 397, 2000.

- 4) 福内靖男、野川 茂、山口啓二、傳法倫久: 1999年度ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計. ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成11年度研究報告書. 9-12, 2000.

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 福内靖男: ウィリス動脈輪閉塞症. 難病の最新情報—疫学から臨床・ケアまで—. 大野良三, 他 編. 南山堂, 東京, 2000.
 - 2) Fukuuchi, Y: Moyamoya disease. Outline of comprehensive study report [Outline and results of main studies conducted during the period between 1996 and 1998]. The Ministry of Health and Welfare, Japan (in press).
2. 学会発表
 - 1) 野川 茂, 福内靖男, 山口啓二, 傳法倫久, 佐藤秀樹: 片側性モヤモヤ病の臨床的検討—モヤモヤ病との脳循環動態の比較を中心に—. 第12回日本脳循環代謝学会総会プログラム・抄録集. P. 155, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ABSTRACT

Follow-up Study of Registered Cases of Moyamoya Disease in 1999

Yasuo Fukuuchi, Shigeru Nogawa, Keiji Yamaguchi, Tomohisa Dembo

Keio University, School of Medicine, Department of Neurology

1. With 53 new cases added in 2000, the total number of registered cases with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) reached 1,227. Of the 1,227 cases, 1,127 (398 males and 739 females) were definite cases with bilateral moyamoya vessels. The mean age of onset was 18.5 ± 17.9 years, and male:female ratio was 1:1.83. According to the initial symptoms, these definite cases were classified into the five clinical subtypes as follows; hemorrhage (19%), convulsion (7%), infarction (15%), transient ischemic attack (TIA) (43%), and frequent TIA (7%).
2. We made a further analysis of the hemorrhagic type (217 cases). The mean age onset time was 39.1 ± 15.2 years. The male:female ratio of the hemorrhagic type was 1:2.68, which was significantly different from that of non-hemorrhagic types (1:1.72). Within a year after the initial symptoms, 6.2% of the patients died.
3. Furthermore, we evaluated the effect of revascularization surgery in the hemorrhagic type on the activity of daily living (ADL). There were significantly fewer cases of severe deterioration (more than 2 grades), death due to all causes, and death due to intracranial hemorrhage, in operated cases (especially cases that underwent direct bypass surgery) than in non-operated cases.

Key Words: spontaneous occlusion of the circle of Willis, moyamoya disease, hemorrhagic subtype, follow-up study, outcome

熊本県下におけるモヤモヤ病患者の長期追跡調査

森岡基浩、濱田潤一郎、甲斐 豊、生塩之敬

I. はじめに

モヤモヤ病の自然経過も含めた長期的な予後については不明な点が多い。脳虚血発症のモヤモヤ病に対しては、直接法または間接法による血行再建術が行われ、その有用性が認められているが^{1), 2)}、中年以降の頭蓋内出血を予防しうるかなどの点については自然経過自体も不明な現時点では議論のあるところである³⁾⁻⁶⁾。また若年発症のモヤモヤ病患者が中年以降にどういった経過をとるか等の点を明らかにすることはモヤモヤ病患者の長期的な予後を改善し、新たな対策を考える上で重要な問題である。これらの問題点を明らかにする目的で今回私たちは熊本県内の全脳神経外科施設を対象として発症後10年以上経過したモヤモヤ病症例の追跡予後調査を行った。

II. 対象と方法

熊本県において1989年以前に発症したモヤモヤ病の症例を対象とし、発症から10年以上経過した症例の予後調査を行った。片側モヤモヤ、類モヤモヤは除外した。熊本県下の全脳神経外科の施設に依頼し対象となる症例をリストアップした。全症例の入院、外来カルテ、画像所見を検討し発症時の状況、治療経過についての情報を収集した。外来通院中の例に対しては質問紙にて現在の状況についての調査を行った。調査期間に外来受診のなかった例に対しては電話による調査を行った。調査に当たっては追跡調査の目的を説明し、同意を得られた症例のみに対し調査を行った。

III. 結 果

2000年12月の時点でモヤモヤ病の診断が明確であり1989年以前に熊本県内において発症した症例は61例でありそのうち追跡調査が可能であった例は54例(男性19例、女性35例;追跡率88.5%)であった。

熊本大学医学部 脳神経外科

key Words: ウィリス動脈輪閉塞症、長期予後、血行再建術

発症年齢の平均は、男性 20.3 ± 16.6 (2-47) 歳、女性 26.9 ± 16.2 (2-53) 歳であった。追跡期間の平均は全体で 17.2 ± 7.2 年(10-25年)、男性 17.1 ± 7.6 年(10-24年)、女性 17.6 ± 6.4 年(10-25年)であり男女間に統計学的な差は見られなかった。これらの症例で発症時(退院時)のADLと追跡調査時のADLを比較したものが図1である。男女ともに出血発症の症例で予後が悪化する傾向が見られた。経過中のADLを悪化させる要因を検討したものが表1である。初回発作時には男女とも虚血発症の症例において軽度の障害、特に高次機能障害が見られる傾向が高かった。障害の内容は小児例においてはIQの低下、成人例においては記名力、計算力、理解力の低下が多く見られた。しかしながら長期的な経過中では出血発症例において脳血管障害が70%以

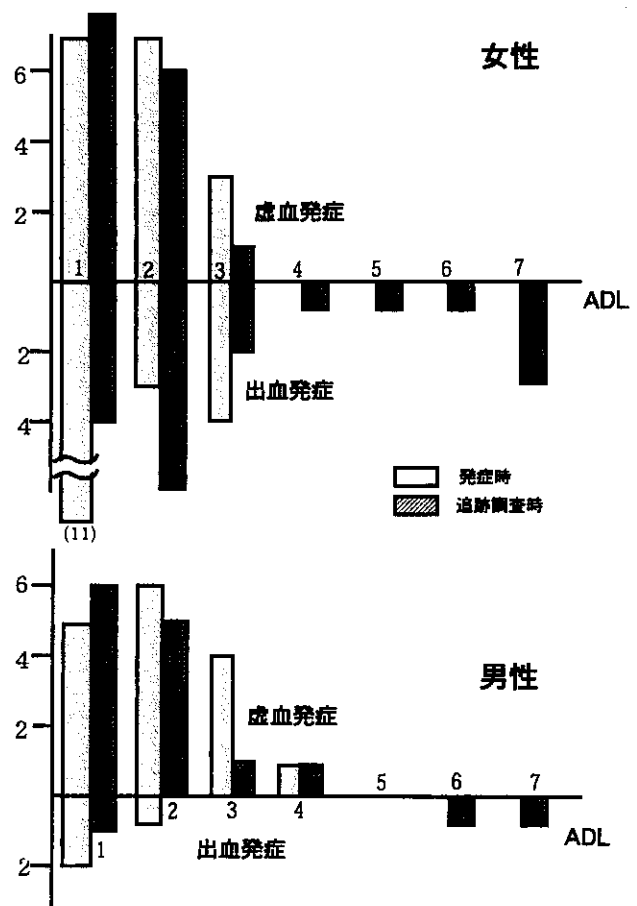


図 1

	女性		男性	
	虚血発症 (17)	出血発症 (18)	虚血発症 (16)	出血発症 (3)
発症時予後不良因子				
高次機能障害	4 (23.5%)	1 (5.6%)	5 (31.3%)	0
片麻痺	2 (11.8%)	3 (16.7%)	5 (31.3%)	0
失語	1 (5.9%)	1 (16.7%)	3 (18.8%)	0
痙攣	1 (5.9%)	0	0	0
経過中				
虚血発作	2 (11.8%)	2 (11.2%)	0	0
出血	2 (11.8%)	11 (61.1%)	1 (6.3%)	2 (66.7)
予後悪化				
原疾患	3 (17.6%)	6 (33.2%)	1 (6.3%)	2 (66.7%)
他疾患	1 (5.9%)	2 (11.2%)	2 (11.1%)	0
追跡時予後悪化因子				
意識障害	1 (5.9%)	4 (22.2%)	0	1 (33.3%)
片麻痺	3 (17.6%)	3 (16.7%)	0	0
失語	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0
死亡 (死因別)	1 (1)	3 (2)	3 (2)	1 (0)

表 1

上の症例にみられ、なかでも頭蓋内出血が高率に認められた。これに対し虚血発症例では経過中の発作はTIAを除くと少ない状況であった。多くの症例が頭蓋内出血により意識障害、片麻痺をきたし予後が悪化するという結果が得られた。発症年齢とこの経過中の血管障害発生の関係を図2に示す。中年に出血で発症した症例は頭蓋内出血を高率に起こし、若年で発症した場合は経過中の脳血管障害が少ないことが明らかになった。

虚血発症例に対して血行再建術は31半球（直接法7、間接法24）に行われ1半球に5年後出血が見られ（間接法）一時的なTIAの悪化が3半球に認められたが新たな脳梗塞の出現は認められなかった。出血発症例に対しては8半球に血行再建術が行われ（直接法2、間接法6）1半球に2年後出血が認められた（間接法）。

これらのことからモヤモヤ病の長期予後に最も影響するのは経過中の出血であり、中年以後に出血で発症した症例が最も経過中出血の可能性が高く予後が悪化しやすいと考えられた。虚血発症例に対する血行再建術は長期的に見ても予防効果があると考えられた。

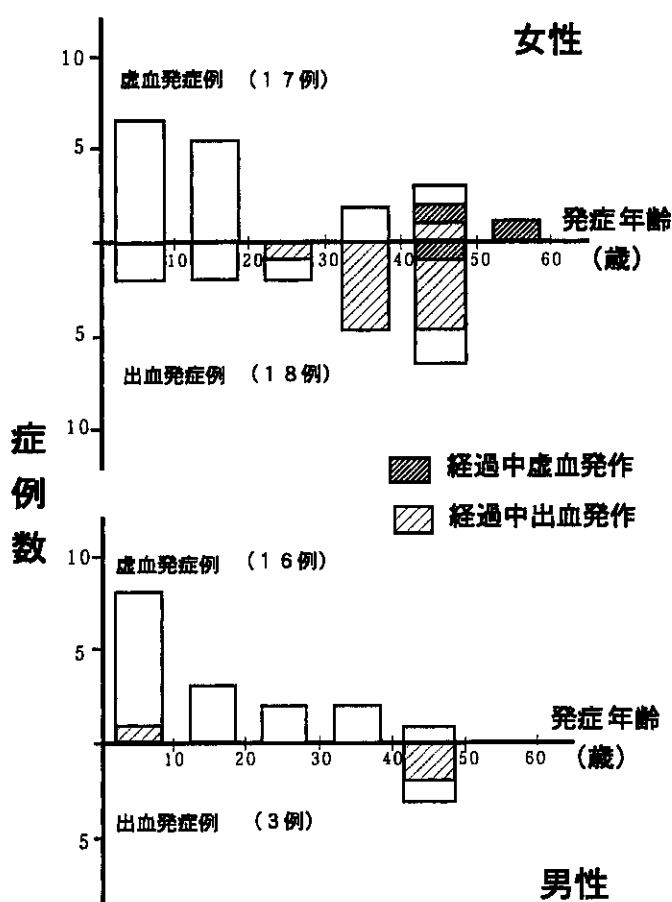


図 2

IV. 考 察

今回の検討ではモヤモヤ病の長期予後を悪化させる主な因子は頭蓋内出血であることが明らかとなった。更に頭蓋内出血は初回発症例、再発作（経過中悪化）例ともに女性例、出血発症例に多く見られこれは過去の報告とも一致している^{6) 8)}。また経過中の頭蓋内出血は中年以降発症例に多く見られたがこれは若年発症例が今回の調査でも出血の好発年齢まで達していないこともあり、更に長い期間の調査が必要と考えられる。

若年虚血発症型の症例の予後は長期的に見ても比較的良好であった。10年以上前の手術手技の問題なども反映し間接法が多く施行されていたが、直接法間接法ともに血行再建術は長期的に見ても虚血発作の予防効果があると考えられる。しかしながら若年虚血発症例については発症した時点で高次機能障害が見られる例が多く見られている。この高次機能障害がモヤモヤ病に起因するかどうかの問題も含めて小児例の早期発見法の開発が今後の課題であると考えられる。

以上の結果からモヤモヤ病患者の長期予後を改善させるためには頭蓋内出血の予防法の確立が必要であると結論できる。一つの可能性として血行再建術が挙げられるが、今回の調査では症例数が少なく血行再建術の予防効果については結論を出すことはできない。今後は直接的血行再建術により経過中の頭蓋内出血が予防できるかどうかの検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Kawamura J, Sasaki T: Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* 49: 679-688, 1978
- 2) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Sasaki T, Yoshida Y, Ohnishi H, Taki W: A surgical treatment of moyamoya disease encephalo-myosynangiosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 17(part I) : 29-37, 1977
- 3) Aoki N: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of Moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol* 40: 372-377, 1993
- 4) Fujii K, Ikezaki K, Irikura K, Miyasaka Y, Fukui M: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 194-195, 1997
- 5) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S: Surgical therapy for adult Moyamoya disease: can surgical revascularization prevent the recurrence of intracranial hemorrhage? *Stroke* 27: 1342-1346, 1996
- 6) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage. An extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999
- 7) 米川泰弘、山下耕助、滝和郎：ウィリス動脈輪閉塞症の出血例の検討；特に再出血例について。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 昭和62年度研究報告書 pp81-84, 1988
- 8) 佐伯直勝、山浦晶、星誠一郎、角南兼朗、石毛尚起、細井湧一：モヤモヤ病出血例の検討。脳神経外科 19: 705-712, 1991

ABSTRACT

Long-term outcome of Moyamoya disease in Kumamoto prefecture

Motohiro Morioka, Jun-ichiro Hamada, Yutaka Kai,
Tatemi Todaka, Yukitaka Ushio

Department of Neurosurgery, Kumamoto University School of Medicine

To clarify the the long-term outcome of patients with Moyamoya disease in Kumamoto prefecture, we examined 54 patients who could be obtained long-term follow-up records more than 10 years after onset. There were 19 males and 35 females and average follow-up period was 17.2 ± 7.2 years (ranges from 10 to 25 years). Ten patients experienced neurological deterioration due to intracranial hemorrhage during follow-up period (2 patients due to infarction). The patients whose initial presentation were intracranial hemorrhage, female patients and middle-aged patients showed a marked tendency to bleed during follow-up period.

岡山県におけるウィリス動脈輪閉塞症の疫学調査

大本堯史、勝間田篤、中嶋裕之、西田あゆみ、日下 昇、杉生憲志

I. はじめに

ウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病）については、疫学、診断、治療などについて様々な研究が進められてきた。その中でも虚血発症、特に小児例での治療法はある程度確立されたと思われる。また症例によっては成人出血発症例に対しても手術治療が選択され、血行再建術は脳循環の改善という意味で有効性を認められている。しかしながらその長期予後については、治療による再出血予防効果の有無や自然経過との差など検証すべき点が多く残されている。

今回われわれはウィリス動脈輪閉塞症調査研究班の重点課題として熊本・宮城両県とともに岡山県において発症後10年以上経過した症例について調査を行い（追跡調査）、病態の解明を試みた。また、より正確な発生率の検証を行うために1998-1999年に新規発症した全症例について遺漏無く把握することに努め、綿密な調査を行った。これによって得られた岡山県における調査結果を1995年の全国調査と比較した。

II. 追跡調査の対象及び方法

追跡調査では、発症時岡山県に在住しており、かつ発症から10年以上経過した症例（1990年までに発症した症例）を対象とした。

昨年の中間報告で示したように、当科で診療を行った患者の診療記録、県内の全脳神経外科施設で診断・加療された患者について郵送での問い合わせ、岡山県庁に提出されている「ウィリス動脈輪閉塞症臨床調査個人票」による追跡の3ルートで行った。この結果得られた症例は中間報告の時点で81例であった。

今回、本疾患が脳神経外科施設以外でも診断・加療されている可能性を踏まえ、新たに県内の主要な小児科、小児神経科、神経内科施設へも問い合わせを行い、追

加症例を含めて得られた全症例に対し、詳細な2次アンケートを行った。2次アンケートは研究班で作成された三県共通の様式を用いて、発症年齢、発症型、血管撮影6期相分類、手術治療の有無と術式、発症時と調査時それぞれのADL・重症度・脳血流検査・IQ、再発症の有無などについて可能な限りの回答を得たが、脳血流検査やIQ検査に関しては実施されていない症例が多かった。脳神経外科以外の施設への問い合わせで得られた症例は、全例脳神経外科を受診しており、モヤモヤ病は脳神経外科で扱われる疾患であるという概念が当県内で定着していることをうかがわせた。

III. 追跡調査の結果

最終的な対象症例は88例で、当科で判明したものが51例、他施設からの回答が37例であった。男性が26例、女性が62例で男女比は1:2.3であり、年齢は2歳から61歳で、平均発症年齢は19.2歳であった。家系内発症は6症例5家族に認められた。平均追跡期間は21.2年であった。

発症年齢分布は、従来知られている通り若年発症と中年発症が多い二峰性を示しており、10歳未満の

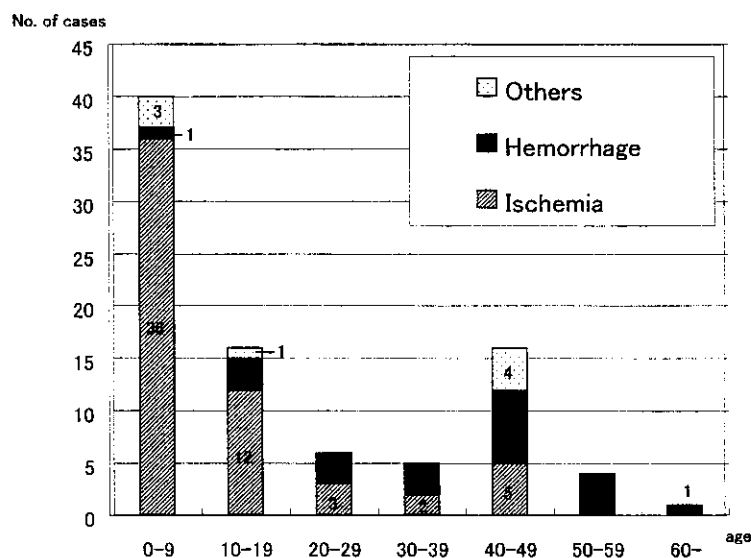


Fig. 1 Patient's age and type at onset in long-term follow-up study.

Table 1 Disease type at onset and surgical treatment in long-term follow-up study.
 Direct:STA-MCA anastomosis, indirect:indirect bypass surgery such as EDAS, EMS and EDAMS.

Disease type at onset	No. of cases	Direct (sides/cases)	Indirect (sides/cases)	Direct + indirect (sides/cases)	No bypass surgery (cases)
Ischemia	58	8/6	74/40	3/3	12
TIA	42	7/5	56/29		8
infarction	16	1/1	18/11	3/3	4
Hemorrhage	22	3/2	6/4		17
Others	8	2/2	3/2		4

若年発症が多かった。
 (Fig.1)

発症型はTIAが42例(47.7%)、脳梗塞が16例(18.2%)、出血発症が22例(25.0%)であり、頭痛や痙攣発作などで発症したのは8例であった。手術治療はTIA発症例では42例中34例(80.9%)に、脳梗塞発症例で16例中12例(75.0%)に行われていた。出血発症例でも22例中5例(22.7%)が手術を受けていたが、直接血行再建術は2例であった(Table 1)。

発症時の脳血管撮影6期相分類は60例で記録が残っており、片側だけの記録も含まれていたため重症側を評価対象とした。内訳をみると第1期が1例、第2期が4例と少なく、第3期を示したものが34例ともっとも多かった。つづいて第4期は11例、第5期は9例であり、第6期は1例であった。

発症時および調査時のADLと重症度はFig.2、Fig.3のようになっており、発症時はADL 2、重症度

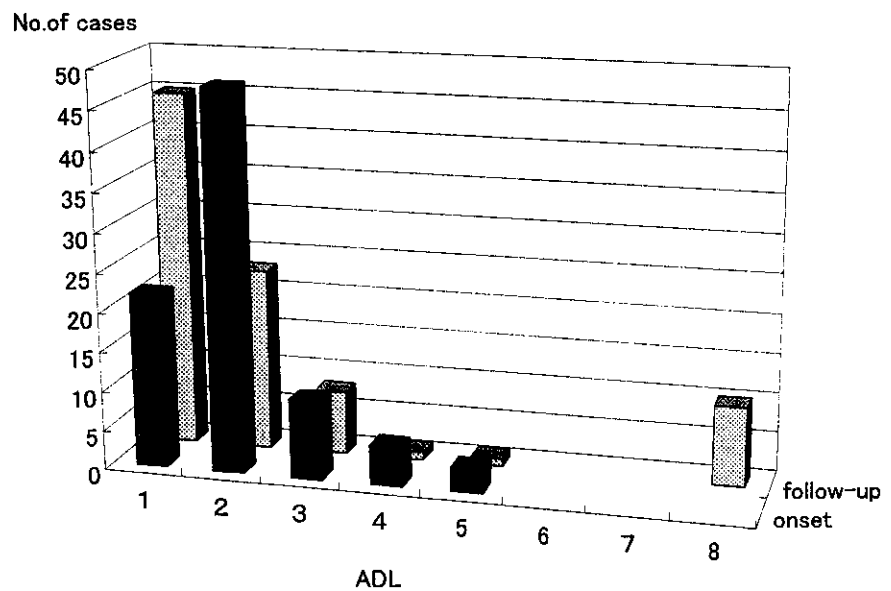


Fig. 2 Changes of ADL in long-term follow-up study.

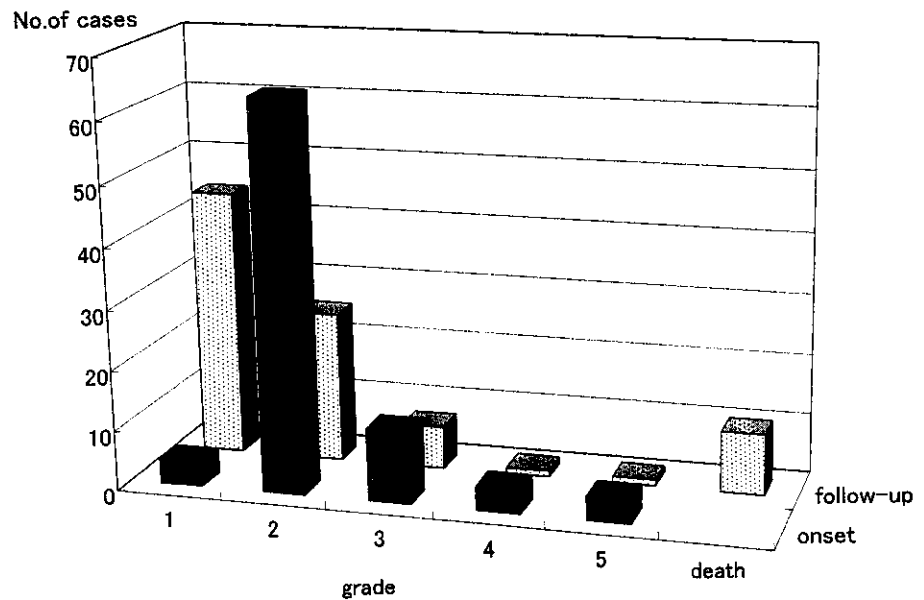


Fig. 3 Changes of Grade in long-term follow-up study.

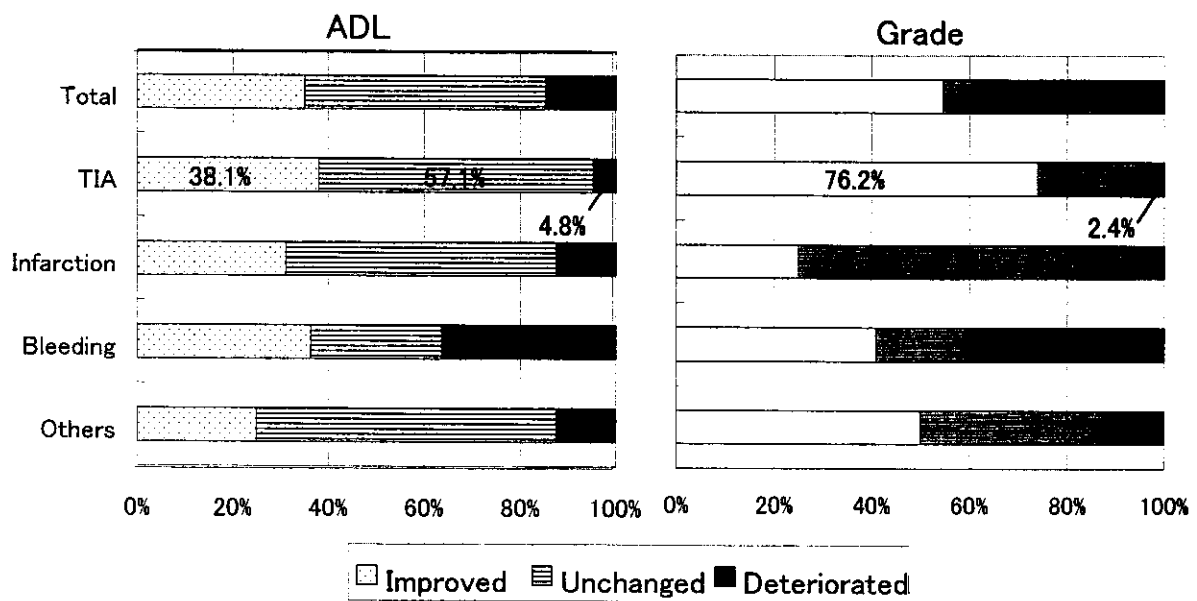


Fig. 4 Courses of ADL and Grade according to the type of onset in long-term follow-up study.

2が多いが、調査時はADL 1、重症度1が多くを占めていた。それぞれの指標の変化を改善、不変、悪化に分けて表すと、特にTIA発症の症例で改善を示すものが、ADLでは38.1%に対し重症度分類では76.2%と多かった (Fig.4)。血行再建術の有無で比べると、手術例で改善の割合が高かった (Fig.5)。

経過中の再発作にはTIAは含めず、出血また

は梗塞の出現としたが、88例中再発作は9例 (10.2%)にみられ、出血が8例、梗塞が1例であった。その内訳はTIA発症42例中出血が1例、梗塞発症16例中梗塞が1例、出血発症22例中出血が5例、その他8例中出血が2例であった。血行再建術の有無で比べると、虚血発症群 (TIA+脳梗塞) では手術例46例で再発作はみられなかったが、非手術例12例中1例で出血、1例で脳梗塞を認め、血行再建術を行った症例で再発作が少なかった ($p < 0.002$)。出血発症群では手術例5例中再発作はみられなかったが、非手術例17例中5例に再出血を認め、血行再建術を行った症例で再発作が少なかったが、有意差は認め

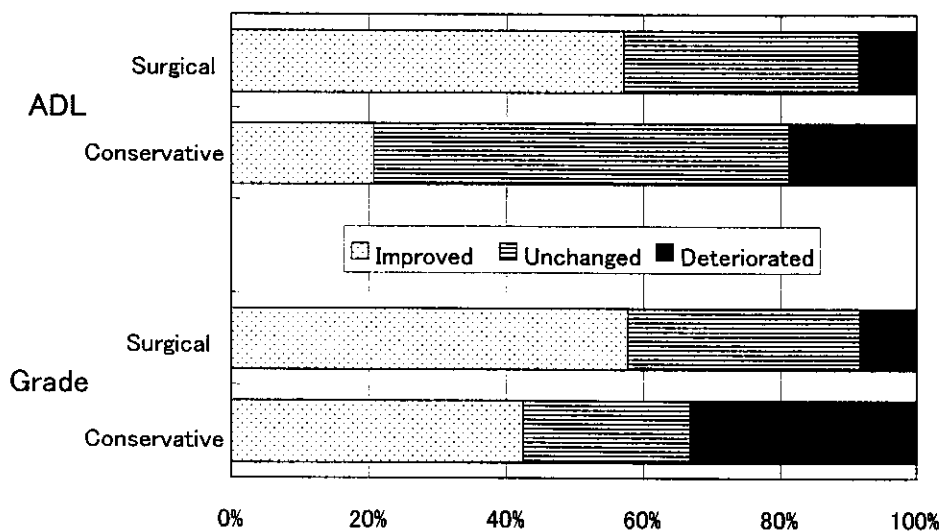


Fig. 5 Courses of ADL and Grade according to treatment in long-term follow-up study.

られなかった (Fig. 6)。経過中死亡は10例認められ、このうち本疾患の再発作による死亡は5例であり、再発作を起こしたものの死亡率は55.5%と高かった。死亡例で血行再建術が行われていたのは1例で、残りの4例は保存的治療群であった。

脳血流検査は発症時と調査時共に検査が行われたのは20例で、手術例で14例に改善がみられたが非手術例では改善例はなかった。またIQ検査が発症時、調査時ともに行われたのはわずかに5例で、手術の有無ではIQ値の差は認められなかった (Table 2)。